

ANALOGHI CHINOSSALINICI OMOLOGHI DEL THYMITAQ E 2-(ARILTIO)CHINOSSALINE ANALOGHE DEL TRIMETREXATO E DEL METOTREXATO

Vitale G.^a, Loriga M.^a, Paglietti G.^a, Costi M.P.^b, Venturelli A.^b, Marturana F.^c, Marongiu L.^c, La Colla P.^c

^aDipartimento Farmaco Chimico Tossicologico-Università di Sassari
Via Muroli, 23- 07100 Sassari

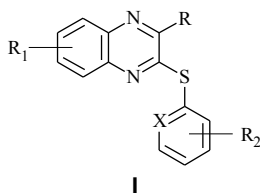
^bDipartimento di Scienze Farmaceutiche-Università di Modena e Reggio Emilia
Via Campi, 183,4110 Modena

^cDipartimento di Biologia Sperimentale, sezione di Microbiologia
Università di Cagliari, Cittadella Universitaria SS 554, 09042 Monserrato, Cagliari

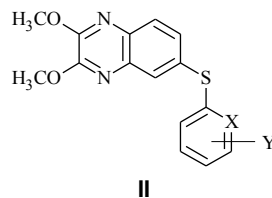
La pluriennale ricerca sulla sintesi di molecole a struttura chinossalinica, analoghe degli antagonisti classici e non classici dell'acido folico, ha registrato la preparazione di circa trecento composti, saggiati presso il NCI di Bethesda, sui quali è stata riscontrata un'inibizione della crescita tumorale nell'intervallo di concentrazione tra 10^{-5} e 10^{-4} M [1-9].

Alcuni di questi derivati hanno mostrato un'apprezzabile attività inibitoria nei confronti della diidrolotioriduttasi (DHFR) bovina e murina, mentre non è stata registrata alcuna attività inibente la Timidilato Sintetasi (TS).

Sulla base di questi risultati abbiamo ora progettato una nuova serie di chinossaline di formula I e II, le quali possono comportarsi come bioisosteri delle pteridine e delle chinazoline dotate di attività antifolica, apparse recentemente in letteratura.



R= Ph; CO₂Et
R₁= H; 7-CF₃
R₂= H; 4-OMe; 4-CO₂Me; 3,4-Cl; 3,4-(CH)₄
X= CH; N



Y= H; 4-OMe; 3,4-(CH)₄;
3,4-Cl; 2-CO₂Me; 3-CO₂Et;
3-COOH; 4-CO₂Et; 4-COOH;
2-CO-Glu-Et; 3-CO-Glu-Et;
3-CO-Glu-H
X= CH; N

In questa comunicazione presentiamo gli schemi di sintesi e i risultati *in vitro* delle attività antiproliferativa e inibitoria nei confronti degli enzimi DHFR e TS umani.

[1] Corona, P.; Vitale, G.; Loriga, M.; Alleca, S.; Paglietti, G.; Pyrrolo[1,2-a]Quinoxalines Analogues of Antifolic Methotrexate and Trimetrexate, XVth International Symposium on Medicinal Chemistry, Bologna, Italy, September 18-22, 2000

[2] Corona, P.; Vitale, G.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Costi, M.P. *Il Farmaco* **53**, 480-493, 1998

[3] Vitale, G.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **53**, 594-601, 1998

[4] Corona, P.; Vitale, G.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **55**, 77-86, 2000

[5] Loriga, M.; Fiore, M.; Sanna, P.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **50**, 289-301, 1995

[6] Loriga, M.; Fiore, M.; Sanna, P.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **51**, 559-568, 1996

[7] Loriga, M.; Piras, S.; Sanna, P.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **52**, 157-166, 1997

[8] Loriga, M.; Moro, P.; Sanna, P.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **52**, 531-537, 1997

[9] Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G.; La Colla, M.; Setzu, M.G.; Loddo R; vedi altra comunicazione poster in questo Abstract